

EVALUATION DE L'IMPACT AU NIVEAU PHARMACOCINETIQUE DE MODULATIONS STRUCTURELLES DE N-(PYRID-4-YL)ALCANESULFONAMIDES

(1)Jean-François Renard, (2)Frédéric Lecomte, (2)Philippe Hubert, (1)Bernard Pirotte

Centre interfacultaire de recherche du médicament (CIRM),

(1)Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, (2)Laboratoire de chimie Analytique, Université de Liège, Av. de l'Hôpital 1, B-4000 Liège, Belgique.

Depuis plusieurs années, le Laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'Université de Liège s'intéresse à la synthèse et l'évaluation pharmacologique de molécules inhibitrices de cyclooxygénases (COX) apparentées au nimesulide, un anti-inflammatoire non stéroïdien^{1,2}. Ces enzymes, connues sous deux isoformes COX-1 et COX-2, sont impliquées dans la synthèse des prostanoides dont une surproduction a été mise en évidence dans diverses conditions pathologiques telles que l'inflammation et le cancer. Le point de départ de ce projet est le remplacement du noyau nitrobenzénique du nimesulide par un cycle pyridinique (fig.1).

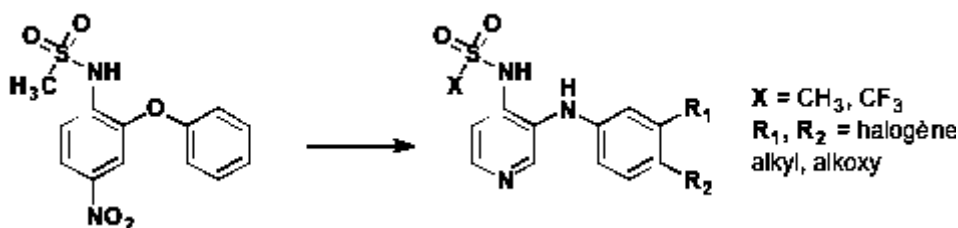


Fig.1 : Structure du nimesulide et des analogues pyridiniques

Les évaluations pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* nous ont permis de mettre en évidence plusieurs composés prometteurs. De plus, nous avons déterminé la quantité de drogue présente au niveau plasmatique au terme des expérimentations *in vivo*. Les résultats obtenus ont permis de vérifier l'importance de la présence ou non de certains substitutants dans des positions précises du noyau benzénique en vue de moduler les taux plasmatiques.

Sur base de ces résultats et des relations structure-activité déjà émises, de nouveaux dérivés ont été synthétisés. Leur potentiel inhibiteur des COXs et leur activité anti-inflammatoire a ensuite été évaluée. Finalement, les taux plasmatiques obtenus au terme des expérimentations *in vivo* ont été mesurés.

Les nouveaux dérivés obtenus conservent une bonne activité inhibitrice des COXs de même qu'un important potentiel anti-inflammatoire *in vivo*. De plus, les modulations réalisées ont entraîné une forte augmentation des taux plasmatiques en drogue et donc une augmentation de leur durée de vie plasmatique.

References

- 1) Julémont F., et al., Design, synthesis, and pharmacological evaluation of pyridinic analogues of nimesulide as cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *J Med Chem*, 2004. 47(27): p. 6749-59.
- 2) Renard J.-F., et al., Pyridine analogues of nimesulide: design, synthesis, and in vitro and in vivo pharmacological evaluation as promising cyclooxygenase 1 and 2 inhibitors. *J Med Chem*, 2009. 52(19): p. 5864-71.